

УДК 616.853—001:577.11

Снижение вероятности развития травматической эпилепсии при интраоперационной перфузии фармако-метаболической композиции

Клаутик Л.Э., Хомицкая Т.В.

Одесский государственный медицинский университет, г.Одесса, Украина

Ключевые слова: гипоксия, перекисное окисление липидов, перфузия, травматическая эпилепсия, фармако-метаболическая композиция.

Проблема травматической эпилепсии остается чрезвычайно важной, так как она принадлежит к распространенным и тяжелым последствиям ЧМТ, приводящим к стойкой инвалидизации, остающимся проблемам лечения, сложностям социальной адаптации пострадавших.

По современным представлениям, ЧМТ характеризуется нарушением энергетического обмена, несоответствием между интенсивностью метаболизма и мозговым кровотоком, активацией перекисного окисления липидов, нарушением гомеостаза кальция в нейронах, стимуляцией газообразных медиаторов, активацией нейроспецифических белков как самостоятельных факторов нейродеструкции; универсальными неспецифическими адаптационными реакциями [11].

Практически все звенья патогенеза уже являются мишенями патогенетически обоснованной терапии и разрабатываются соответствующие препараты и методы [5, 7, 9].

Одним из новых подходов к коррекции нарушений метаболизма при ЧМТ, которые приводят к необратимым повреждениям мозга и способствуют формированию эпилептического очага, является прямая перфузия, аппликация терапевтических агентов на поврежденный мозг, минуя гематоэнцефалический барьер, интраоперационно. В подострый период ЧМТ перспективным представляется введение препаратов этой группы путем эндоназального электрофореза в зоне наибольшей проницаемости гематоэнцефалического барьера [8, 10, 16].

Теоретическая концепция и экспериментальное обоснование принципов фармако-метаболической коррекции нарушений метаболизма отражена в ряде наших работ [8, 10], где на модели тяжелой ЧМТ проводили физиологические, морфо-гистохимические и биохимические исследования. Впервые доказано, что применение разработанной фармако-метаболической композиции (ФМК) в экспериментальной тера-

пии острого периода методом аппликации на травмированную часть мозга сопровождается нормализацией структурно-функциональных критериев, состояния нейрональной популяции, реакций энергетического обмена, уменьшением интенсивности перекисного окисления липидов [5, 15].

Использование этой композиции путем эндоназального электрофореза в подостром периоде способствует нормализации высшей нервной деятельности у животных, уменьшению неврологического дефицита, коррекции морфогистохимических и биохимических показателей мозга.

Цель настоящего исследования — проанализировать в клинике влияние прямой перфузии мозга ФМК на частоту развития травматической эпилепсии.

Материал и методы. Непосредственной клинической апробации разработанной ФМК предшествовали биохимические исследования, в которых мы поставили задачу оценить значение недоокисленных продуктов обмена и продуктов ПОЛ в ликворе у больных с различной тяжестью ЧМТ как маркеров ее тяжести.

Обследовали 82 больных с острой ЧМТ. Всем больным провели комплексное обследование, включавшее неврологическое, электроэнцефалографическое, рентгенологическое исследование, компьютерную томографию выполнили 35 больным. По тяжести травмы больных разделили на 3 группы: 1-я группа — 17 больных с легкой ЧМТ, 2-я — 42 больных с ЧМТ средней степени тяжести, 3-я — 23 больных с ушибами головного мозга тяжелой степени и травматическими внутричерепными кровоизлияниями. В работе представлен опыт проведения фармако-метаболической коррекции методом перфузии и аппликации нарушений метаболизма у 49 больных с острой ЧМТ в возрасте от 17 до 40 лет. Оперативному вмешательству подвергли 27 больных с внутричерепными гематомами, 22 — с вдавленными переломами костей

Таблица. Динамика показателей биохимических исследований ликвора у больных с ЧМТ различной степени тяжести

Сроки проведения анализа	Оценивающие показатели в ликворе	Степень тяжести ЧМТ		
		Легкая n=17	Средней тяжести n=42	Тяжелая n=23
1 сут	Уровень глюкозы	2,44 ± 0,30	3,40 ± 0,75	3,58 ± 0,31
	Уровень ПВК	0,031 ± 0,03	0,038 ± 0,03	0,058 ± 0,007
	Уровень МДА исходный	3,61 ± 0,70	3,61 ± 0,92	5,31 ± 0,41
	Уровень МДА накопление	14,21 ± 1,32	14,35 ± 4,87	17,24 ± 2,91

свода черепа. Контрольную группу составили больные по возрасту и тяжести ЧМТ, приближенные к больным 1-й и 2-й групп.

Методика фармако-метаболической коррекции. В ходе операции после вскрытия твердой мозговой оболочки и декомпрессии мозга (удаления травматических гематом, устранения вдавленных переломов, аспирации детрита) осуществляли последовательное орошение поверхности мозга растворами: стерильным раствором ГАМК (субстанция амилолона фармацевтического производства АО «Фармак» г.Киев) в концентрации 20 мг на 500 мл, затем стерильным раствором пиридоксала фосфата фармацевтического в концентрации 5 мг на 500 мл. Оба раствора применяли в объеме 50—60 мл на одно орошение, всего во время оперативного вмешательства использовали 4—5 перфузий каждым раствором. С целью сорбции продуктов клеточного распада и компонентов излившейся крови применяли марлевые салфетки, пропитанные предлагаемой композицией (смесь указанных растворов 1:1) с последующим отмыванием одним из растворов.

В подострый период ЧМТ больным методом эндоназального электрофореза вводили 1% раствор амилолона, длительностью 20—25 мин, курс — 10—12 процедур.

В качестве оценочных критериев повреждающего воздействия гипоксии определяли уровень глюкозы, пировиноградной кислоты и продуктов перекисного окисления липидов в ликворе. Об интенсивности перекисного окисления липидов судили по исходному содержанию малонового диальдегида и по скорости его накопления в ликворе в течение 60 мин при инкубации в присутствии ионов железа. Ликвор исследовали в течение первых 2 сут, на 6—7-е сутки, на 17-е сут.

Катамнез прослежен у 46 больных через 3—4 года.

Результаты и их обсуждение. Результаты биохимических показателей ликвора представлены в таблице.

Анализ результатов исследований, приведенных в таблице, свидетельствует о том, что уровень глюкозы растет у всех больных, однако следует отметить, что эти показатели не

выходили за пределы физиологической нормы. Можно полагать, что полученные данные свидетельствуют о нарастании транспорта глюкозы через гематоэнцефалический барьер в связи с гиперкатаболическими реакциями, характерными для травмы. Аналогичная картина наблюдалась по уровню пировиноградной кислоты. Установлена прямая зависимость между степенью тяжести травмы и уровнем ее содержания в ликворе. Однако эти показатели не дают полного представления о структурных изменениях, о чем могут свидетельствовать процессы ПОЛ.

Наибольший интерес представляют данные об интенсивности перекисного окисления липидов: наибольшая концентрация исходного МДА была у больных 3-й группы, что свидетельствует о более грубом нарушении энергетического обмена, и менее выражена у больных 1-й. Снижение уровня МДА происходило на 7-е сутки у больных 1-й группы, у больных 2-й и 3-й групп он не изменялся. Незначительно уровень снижался к 17-м суткам, но не возвращался к нормативному показателю. Таким образом, токсические продукты ПОЛ являются маркерами степени тяжести травмы, что согласуется с результатами исследований [3, 6, 9].

Анализ результатов исследований ликвора у больных, получивших коррекцию метаболических нарушений методом прямой перфузии, свидетельствует о том, что снижение уровня МДА происходит быстрее — на 5—6-е сутки. Таким образом, полученные данные еще раз подчеркнули значение продуктов ПОЛ в патогенезе ЧМТ и выявили терапевтические эффекты ФМК.

В исследованиях [1, 13] указывается на ведущую роль в патогенезе формирования эпилептического очага продуктов ПОЛ. На основании клинко-биохимических исследований авторы заключают, что патогенез эпилептического синдрома во многом определяется гиперактивностью перекисно-окислительных процессов [1], и совершенно очевидным становится поиск эффективных антиоксидантных средств.

Полученные нами данные свидетельствуют об антиоксидантном влиянии ФМК, и можно

полагать, что это происходит вследствие нейрометаболических влияний.

Целесообразность комплексного подхода к метаболической терапии отражена в работах [3, 5, 10, 16], где показано, что патогенетическая терапия эпилепсии должна учитывать всё многообразие механизмов эпилептогенеза. В некоторых работах [7] указано, что под термином «эпилептический очаг» представляется группа нейронов, вовлеченных в фокальный эпилептический разряд, который может быть объектом нейрохирургического вмешательства. В процессе патогенеза ЧМТ формируется эпилептический очаг, который может быть результатом непосредственного прямого воздействия травмирующего агента на мозг [12, 14]. Используя интраоперационно перфузии ФМК на поврежденный мозг, можно получить положительный терапевтический эффект, оптимизируя нейрональный метаболизм, о чем достоверно свидетельствуют наши исследования.

Результаты наших исследований согласуются с выводами экспериментальных работ [13], где указано, что в зонах формирования эпилептического очага травматического генеза выявлены прогрессирующие изменения энергетического метаболизма, требующие своевременной коррекции для предупреждения позднего эпилептического синдрома. Для возможности предотвращения частоты травматической эпилепсии как в ранний, так и в отдаленный период ЧМТ целесообразно использование препаратов ГАМК, обладающих антигипоксическими, антиоксидантными, нейропротекторными свойствами, а также для коррекции тормозных процессов на всех стадиях развития травматической эпилепсии.

Катамнестические сведения получены у 57 больных на протяжении от 3 до 4 лет. Судорожный синдром выявлен у 11% больных, получивших разработанный комплекс лечения, что несколько ниже по сравнению с контролем (16%).

Выводы. Проведенные исследования показали, что при ЧМТ происходят выраженные изменения энергетического обмена мозга, активируются процессы перекисного окисления липидов, а повышение уровня ПБК и МДА в ликворе является объективным критерием степени тяжести травмы.

Биохимически обоснованная ФМК обладает:

— антигипоксическими свойствами и ее применение как средства, предупреждающего травматическую эпилепсию с учетом механизма эпилептогенеза, целесообразно;

— антиоксидантной активностью, предохраняя нейроны от вторичных деструктивных воз-

действий, снижает риск формирования эпилептического очага.

Использование технологии прямой перфузии ФМК непосредственно на мозг, интраоперационно с последующим эндоназальным электрофорезом 1% раствора амилолона обеспечивает благоприятный лечебный эффект, уменьшает риск развития травматической эпилепсии, что подтверждается катамнестическими сведениями, полученными в течение от 3 до 4 лет.

Список литературы

1. *Активность* свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты при различных формах эпилепсии / Лапоногов О.А., Сутковой Д.А., Кузьменко Д.А. и др. // Бюл. УАН. — 1999. — № 1. — С. 1—6.
2. *Зотов Ю.В., Касумов Р.Д., Кравцова С.В.* Хирургическое лечение эпилепсии // Бюл. УАН. — 1998. — №5. — С.106—107.
3. *Исследование* лактата и перекисных соединений ликвора у детей раннего возраста при черепно-мозговой травме / Артарян А.А., Промыслов М.Ш., Королёв А.Г., Димчук М.Л. // Вопр. нейрохирургии. — 1991. — № 6. — С.12—14.
4. *Интенсивность* основного обмена и соотношение окисляемых энергетических субстратов у детей с черепно-мозговой травмой / Штатнов М.К., Острейков И.Ф., Гаевый О.В. и др. // Анестезиология и реаниматология. — 2000. — № 1. — С. 39—41.
5. *Клауник Л.Э.* Профилактика и лечение последствий тяжелой черепно-мозговой травмы путем фармако-метаболической коррекции: Экспериментальное и клиническое исследование: Автореф. дис ...канд. мед. наук.— К., 1992.—25с.
6. *Коррекция* перекисного окисления липидов введением диметилсульфоксида при черепно-мозговой травме в эксперименте / Педаченко Е.Г., Сутковой Д.А., Мальшев О.Б., Гук А.П. // Укр. мед. альманах. — 1999. — Т.2, № 3 (Дод.). — С. 78—81.
7. *Лебедев В.В., Кривош В.В., Фомичев Б.Г.* Эпилепсия глазами нейрохирурга // Нейрохирургия. — 1999. — № 2 — С. 35—40.
8. *Насибуллин Б.А., Розанов В.А.* Экспериментальное обоснование принципов восстановительного лечения тяжелой черепно-мозговой травмы // Физич. лечеб. факторы в медицинской реабилитации: Тез. докл. респ. конф. — Одесса, 1995. — С.37—38.
9. *Олешкевич Ф.В., Федюлов А.С., Тетеркина А.И.* Применение ингибиторов перекисного окис-

- ления липидов и протеолиза при черепно-мозговой травме // Материалы Всесоюз. конф. нейрохирургов: Травма центральной нервной системы (29 сент. — 1 окт.). — Одеса, 1991. — С. 81—82.
10. Розанов В.А., Новицкий С. А., Макулькин Р.Ф. ГАМК — система та мозкова адаптація до гіпоксії та ішемії за умов тяжкої черепно-мозкової травми // I з'їзд нейрохірургів України: Тез. доп. (24—25 лист. 1993). — К., 1993. — С.32—33.
 11. Розанов В.А., Цепколенко В.А., Клаупік Л.Э. Современные представления о патогенезе необратимых повреждений ткани мозга при черепно-мозговой травме // Бюл. УАН. — 1998. — №5. — С.29.
 12. Хоміцька Т.В., Король А.П., Клаупік Л.Э. До питання про формування і лікування епілептичного вогнища у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою // I конгрес Укр. Протиепілептичної ліги: Тез. доп. (18—20 верес. 1996). — Одеса, 1996. — С.58.
 13. Черченко А.П. Роль метаболічних порушень у розвитку «пізньої» травматичної епілепсії та шляхи їх корекції // Бюл. УАН. — 1998. — №4. — С.92—97.
 14. Шершнева Л.И. Особенности формирования эпилептогенного очага у больных после черепно-мозговой травмы // Эпилептогенный очаг и хирургическое лечение эпилепсии: — Сб. Киевск. НИИНХ. — К., 1974. — С.87—92.
 15. Rozanov V.A., Nasibullin B.A., Efrussi B., Klaupik L.E., kleshko T.I. Experimental basis for direct antihypoxic therapy in severe cranio—cerebral trauma // Congresso Internazionale sul Trauma Cranico Grave (Parma, 17—19 кт., Italy). — Parma, 1994. — P.47.
 16. Korol A., Klaupik L. Early administration of pronged sedation in severe cranio—cerebral trauma as a metod of prevention of epsyndrome in posttraumatik period in children // XVScientifik congress European Society for Pedeatrik Neurosurgery. — Roma, 1996. (10—12 кт.). — P.97.

Зменшення вірогідності розвитку травматичної епілепсії при інтраопераційній перфузії фармако-метаболічної композиції

Клаупік Л.Е., Хоміцька Т.В.

Проведено дослідження 49 пацієнтів із метою встановити вплив інтраопераційної перфузії фармако-метаболічної композицією. Діагностичними критеріями вивчення ліквору були глюкоза ПВК та МДА. Доведено, що біохімічні кореляти енергетичного метаболізму можна вважати за маркери ступені важкості травми. Доведено, що у хворих, яких лікували за розробленою методикою, ліквор нормалізувався значно скоріше, що свідчить про антигіпоксичні і антиоксидантні властивості композиції.

Катамнез, проведений три роки пізніше, показав, що лише у 11% хворих дослідженої групи спостерігається судомний синдром.

Таким чином доведено, що вживання фармако-метаболічної корекції в умовах нейрохірургічного втручання треба розглядати як клінічно доцільний метод, який зменшує ризик травматичної епілепсії.

The Reduce of the Trauma Epilepsy Risk by means of the intraoperational pharmacometabolic compositions perfusion

L. Klaupik, T.Homitska

A prospective study of 49 patients was carried out to examine the prognostic significance of the intraoperational pharmacological metabolic composition perfusion. The diagnostic criteria for inclusion were glucose and the lipid prooxidation activity. It was shown that the biochemical criteria for the energy metabolism can be regarded as the marker of the trauma heaviness. It was also shown that the spine liquid of the patients trained by our method was normalized more quickly. The researches of catamnesis three years later has shown that only 11% of patients had a stated diagnosis of epilepsy. So it can be stated that the application of the pharmacological metabolic compositions during neurosurgery operations can be regarded as clinically useful for the exclusion of the post-traumatic epilepsy.